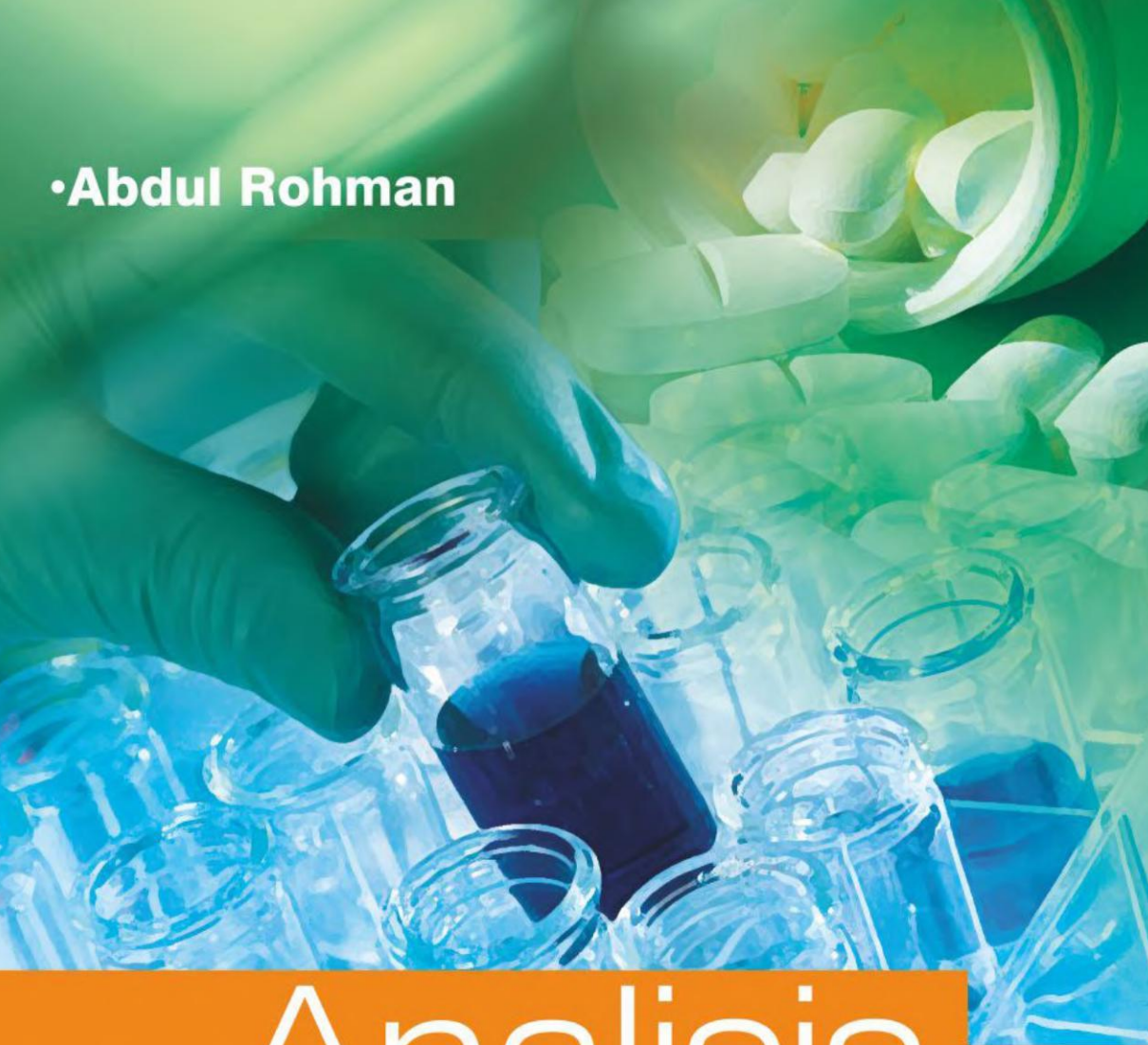


•Abdul Rohman



Analisis Obat



Gadjah Mada University Press

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Bahan dengan hak cipta

ANALISIS OBAT

Abdul Rohman

GADJAH MADA UNIVERSITY PRESS

ANALISIS OBAT

Penulis:

Abdul Rohman

Korektor:

Nanik

Desain sampul:

Pram's

Tata letak isi:

Maarif

Diterbitkan dan dicetak oleh:

Gajah Mada University Press

Anggota IKAPI

ISBN: 978-979-420-979-0

1411210-B5E

Redaksi:

Jl. Grafika No. 1, Bulaksumur

Yogyakarta, 55281

Telp./Fax.: (0274) 561037

www.gmup.ugm.ac.id | gmupress@ugm.ac.id

Cetakan pertama: April 2015

2014.35.04.15

Hak Penerbitan © 2015 Gajah Mada University Press

Dilarang mengutip dan memperbanyak tanpa izin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, photoprint, microfilm, dan sebagainya.

PRAKATA

Dengan mengucapkan syukur ke hadirat Allah, Tuhan Yang Maha Esa, akhirnya buku *Analisis Obat* telah selesai disusun. Maksud dari penerbitan buku ini adalah untuk membantu mahasiswa Farmasi serta mahasiswa lain yang salah satu mata kuliahnya adalah Analisis Obat atau Analisis Farmasi. Di samping itu, buku ini juga dapat digunakan untuk melengkapi kepustakaan di bidang Ilmu Farmasi, terutama yang terkait dengan Kimia Farmasi Analisis.

Buku ini berhasil terwujud karena adanya insentif percepatan Buku Ajar tahun 2014 dari Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) UGM. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM yang telah memberikan insentif dan bantuan pencetakan buku ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Sudjadi, M.S., Apt. yang berkenan menjadi penelaah (*reviewer*) buku ini.

Dalam penyusunan buku ini tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada keluarga besar Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi UGM, serta Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM atas dukungannya selama menyiapkan ini semua. Penulis menyadari bahwa penyiapan buku ini telah mengganggu konsentrasi penulis dalam menjalankan tugas sehari-hari sebagai Dosen di Fakultas Farmasi UGM dan sebagai Kepala Bidang Layanan Penelitian, Kalibrasi dan Sertifikasi di LPPT-UGM.

Tiada gading yang tak retak, begitu juga dengan buku ini. Akhirnya, penulis mengharap saran, kritikan, dan masukan yang membangun demi perbaikan buku ini di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga buku ini dapat bermanfaat bagi kita. Amin

Yogyakarta, November 2014

Abdul Rohman

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB I ANALISIS OBAT BATUK.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Metode Analisis Obat Batuk.....	3
Daftar Pustaka.....	28
BAB II ANALISIS OBAT ANTIDIABETES.....	32
A. Pendahuluan.....	32
B. Analisis Obat Golongan Hipoglikemik.....	33
Daftar Pustaka.....	67
BAB III ANALISIS OBAT ANTIHIPERLIPIDEMIA.....	70
A. Pendahuluan.....	70
B. Analisis Obat Golongan Asam Fibrat.....	70
C. Analisis Obat Penghambat HMG CoA Reduktase.....	82
Daftar Pustaka.....	100
BAB IV ANALISIS OBAT TUBERKULOSIS.....	103
A. Pendahuluan.....	103
B. Analisis Obat Tuberkulosis.....	105
Daftar Pustaka.....	123
BAB V ANALISIS OBAT ANTIKANKER.....	127
A. Pendahuluan.....	127
B. Metode Analisis Obat Antikanker Kelompok Agen Pengalkil.....	127
C. Analisis Obat Antikanker Kelompok Antimetabolit.....	141
D. Analisis Obat Antikanker Produk Alam.....	153
Daftar Pustaka.....	162

BAB VI ANALISIS OBAT ANTIMALARIA.....	166
A. Pendahuluan	166
B. Analisis Obat Antimalaria Derivat Kuinolin.....	167
C. Analisis Artemisinin dan Turunannya	175
D. Analisis Obat Malaria Kelompok Biguanida	185
E. Analisis Pirimetamin dan Sulfadoksin	188
F. Analisis Lumefantrin.....	191
Daftar Pustaka	194
BAB VII ANALISIS OBAT ANTIVIRUS	197
A. Pendahuluan	197
B. Analisis Antivirus untuk Herpes	197
C. Analisis Antivirus untuk Influenza	204
D. Analisis Antivirus untuk Virus Hepatitis B (HBV) dan Virus Hepatitis C (HCV)	212
E. Analisis Obat Antivirus Kelompok <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>	216
F. Analisis <i>Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor (NtRTI)</i>	224
G. Analisis Obat Antivirus Kelompok <i>Non-Cucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)</i>	229
H. Analisis Obat Kelompok <i>Protease Inhibitor (PI)</i>	236
Daftar Pustaka	245
INDEKS	250
TENTANG PENULIS.....	252

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Komposisi analisis sirup teofilin dengan metode spektroskopi-kalibrasi multivariat PLS-1.	13
Tabel 1.2.	Berbagai jenis KCKT yang digunakan untuk analisis obat batuk dalam berbagai sediaan farmasi.	20
Tabel 2.1.	Beberapa golongan senyawa hipoglikemik oral beserta mekanisme kerjanya.....	33
Tabel 2.2	Urutan elusi analisis 6 obat antidiabetik secara gradien.....	41
Tabel 3.1.	Regresi linier dan parameter-parameter analitik metode yang diusulkan untuk determinasi ATR dan EZ.....	86
Tabel 4.1.	Berbagai kondisi kromatografi cair lain yang digunakan untuk analisis obat TBC.....	118
Tabel 5.1.	Ionisasi dan fragmentasi capecitabin dan metabolit-metabolitnya.....	151
Tabel 6.1.	Berbagai kelompok obat antimalaria.....	166
Tabel 6.2.	Panjang gelombang kinin, kinidin, sinkonin dan sinkonidin pada berbagai pelarut serta harga $E_{1\text{cm}}^{1\%}$	168

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1.	Struktur kimia dekstrometorfam HBr dan Pipazepat HCl.	2
Gambar 1.2.	Reaksi pembentukan kompleks kobalt (II)-tiosianat dengan pipazepat HCl.	4
Gambar 1.3.	Jenis spektra serapan pasangan-pasangan ion Mo(V) dalam metilen klorida vs reagen blanko (1, 2, 3, 4). Spektrum nomor 5 adalah kompleks Mo(V)-SCN.....	5
Gambar 1.4.	Spektra serapan UV orde nol (spektra UV normal) dekstrometorfam HBr (24,0; 36,0; 48,0 dan 60,0 ppm) dan bromheksin HCl (12,0; 18,0; 24,0; dan 30,0 ppm) dalam 50% metanol dalam bufer fosfat (pH 6,0).	7
Gambar 1.5.	Spektra serapan UV turunan pertama dekstrometorfam HBr (24,0; 36,0; 48,0; dan 60,0 ppm) dan bromheksin HCl (12,0; 18,0; 24,0; dan 30,0 ppm) dalam 50% metanol dalam bufer fosfat (pH 6,0). Gambar diambil atas izin dan kebaikan dari Elsevier.	8
Gambar 1.6.	Spektra serapan UV turunan kedua dekstrometorfam HBr (24,0; 36,0; 48,0 dan; 60,0 ppm) dan bromheksin HCl (12,0; 18,0; 24,0; dan 30,0 ppm) dalam 50% metanol dalam bufer fosfat (pH 6,0). Gambar diambil atas izin dan kebaikan dari Elsevier.	8
Gambar 1.7.	Spektra derivatif turunan pertama dekstrometorfam 50 ppm (A) dan guaifenesin 50 ppm dengan adanya 0–50 ppm dekstrometorfam (B) dalam akuades. Gambar diambil atas izin dan kebaikan dari Elsevier.	9
Gambar 1.8	Spektra derivatif turunan kedua dekstrometorfam 50 ppm (A) dan guaifenesin 50 ppm dengan adanya 0–50 ppm dekstrometorfam (B) dalam akuades.	10

Gambar 1.9.	Spektra UV teofilin (18,7 µg/ml), guaifenesin (12 µg/ml), difenhidramin HCl (1,7 µg/ml), metilparaben (1,2 µg/ml), propilparaben (0,6 µg/ml) dan sodium benzoat (2 µg/ml) dalam HCl 0,1 M	11
Gambar 1.10.	Spektra Raman ambroxol dan laktosa.....	15
Gambar 1.11.	Kromatogram bahan tambahan, sampel, dan standar di panjang gelombang 290 nm	17
Gambar 1.12.	Kromatogram bahan tambahan, sampel, dan standar di panjang gelombang 230 nm.	17
Gambar 1.13.	Kromatogram bahan tambahan, sampel dan standar di panjang gelombang 250 nm	18
Gambar 1.14.	Kromatogram parasetamol (1), pseudoefedrin HCl (2), dekstrometorfan HBr (3), dan klorfeniramin maleat (4) dalam sediaan tablet.....	19
Gambar 1.15.	Pemisahan elektroforetik larutan baku bromheksin (20 µM) dan ambroxol (20 µM). Pemisahan dilakukan dengan larutan elektrolit yang mengandung bufer fosfat 30 mM (pH 3,0), urea 5 M dan asetonitril 10% (v/v). Voltase yang digunakan adalah 25 kV. Injeksi hidrodinamik 2 detik.	24
Gambar 1.16.	Kromatogram gas larutan standar ambroxol HCl (1,01 mg/ml) dengan waktu retensi di sekitar 9,11 menit dan standar internal siproheptadin (1 mg/ml) dengan waktu retensi di sekitar 4,8 menit.	25
Gambar 1.17.	Kromatogram serum blanko dan yang mengandung guaifenesin 25,0; 500,0; dan 1.000 ng/ml. GFN = Guaifenesin; IS = Standar Internal.....	27
Gambar 2.1.	Struktur kimia obat golongan sulfonilurea.....	34
Gambar 2.2.	Reaksi pembentukan anionik bromotimol biru dan bromokresol ungu pada pH 3,0	36
Gambar 2.3.	Pembentukan glibenklamid terprotonasi ketika glibenklamid dilarutkan pada pH 3,4.....	37
Gambar 2.4.	Pembentukan kompleks glibenklamid-bromokresol ungu menghasilkan produk berwarna kuning dengan panjang gelombang 428 nm.....	37

Gambar 2.5.	Pembentukan kompleks glibenklamid-bromotimol biru menghasilkan produk berwarna kuning dengan panjang gelombang 428 nm.....	38
Gambar 2.6.	Kromatogram KCKT injeksi 100 µl (a) blanko; (b) plasma manusia yang dikenai <i>spiking</i> dengan glibenklamid (GLB), gliklazida (GLC), glipizida (GLZ), pioglitazon (PGL), repaglinida (RPG) dan rosiglitazon (RGL) pada konsentrasi 0,5 µg/ml dan standar internal 20 µg/ml. (c) jenis kromatogram campuran-campuran sintetik yang mengandung obat-obat antidiabetik dan standar internal (masing-masing pada 20 µg/ml). 1) RGL; 2) PGL; 3) GLZ; 4) GLC; 5) GLB; 6) celecoxib (standar internal); dan 7, RPG	41
Gambar 2.7.	Pola ionisasi glibenklamid (A) dan standar internal (B) dalam <i>Interface Atomic Pressure Chemical Ionization</i> ...	43
Gambar 2.8.	Struktur kimia obat-obat golongan tiazolidindion.	47
Gambar 2.9.	<i>Overlay</i> spektra metformin HCl (MET), pioglitazon (PIO), dan glibenklamid (GLI)	48
Gambar 2.10.	Kromatogram representatif (A): sampel plasma blanko, (B): larutan standar yang mengandung 300,5 ng/ml rosiglitazon, 200 mg/ml standar internal dan 30,1 µg/ml gemfibrozil dan (C): sampel plasma blanko yang di- <i>spiking</i> dengan 300,5 ng/ml rosiglitazon, 200 mg/ml standar internal dan 30,1 µg/ml gemfibrozil. Puncak I = rosiglitazon, puncak II = standar internal, dan puncak III = gemfibrozil.....	52
Gambar 2.11.	Kromatogram standar troglitazon dan sampel yang mengandung troglitazon.....	55
Gambar 2.12.	Hasil uji spesifisitas untuk analisis rosiglitazon dalam larutan standar 40 ppm (a), sampel dengan konsentrasi 40 ppm (b) dan dalam blanko (c)	56
Gambar 2.13.	Struktur kimia Metformin dan Repaglinida.	56
Gambar 2.14.	Kromatogram yang diperoleh pada analisis sampel tablet yang mengandung metformin HCl dan repaglinida dengan kondisi kromatografi sebagaimana di atas.....	57
Gambar 2.15.	Kromatogram metformin dan gliklazida dalam larutan sampel	58

Gambar 2.16.	Kromatogram metformin dan glipizida dalam larutan sampel	59
Gambar 2.17.	Struktur metformin dan 2 <i>prodrug</i> yang baru.	60
Gambar 2.18.	Kromatogram (A) plasma blanko; (B) = plasma blanko yang di- <i>spiking</i> dengan metformin 1,5 µg/ml dan standar internal fenitoin 2 µg/ml; (C) sampel plasma dari sukarelawan sehat setelah 1 jam administrasi oral 1 g metformin.....	61
Gambar 2.19.	Spektrum massa ion produk $[M + H]^+$ metformin (A) dan difenhidramin (B).	63
Gambar 2.20.	Struktur kimia Repaglinida.	64
Gambar 2.21.	Kromatogram yang menunjukkan: (a) plasma manusia blanko; (b) plasma yang dikenai <i>spiking</i> dengan repaglinida 30 ng/ml dan indometasin 500 ng/ml; dan (c) sampel plasma dari sukarelawan sehat setelah 30 menit meminum repaglinida dosis 4 mg, dengan konsentrasi repaglinida yang ditemukan sebesar 71,63 ng/mL.....	66
Gambar 3.1.	Struktur kimia gemfibrozil (atas) dan asam klofibrat (bawah).....	71
Gambar 3.2.	Kromatogram yang dihasilkan dari analisis sampel plasma manusia yang diperoleh pada setelah (a): 2,5 jam dan (b) 24 jam pemberian subjek dengan dosis tunggal gemfibrozil (600 mg). I = ibuprofen, dengan waktu retensi sekitar 4,0 menit dan II = Gemfibrozil dengan waktu retensi sekitar 5,9 menit.....	73
Gambar 3.3.	Kromatogram KCKT injeksi 100 µl (a) plasma manusia blanko, (b) plasma manusia yang dikenai <i>spiking</i> dengan gemfibrozil (GFZ) dan rouvastatin (RST) dengan konsentrasi 0,3 dan 0,03 µg/ml yang mengandung standar internal (IS) celecoxib (1,0 µg/ml) dan (c) sampel plasma setelah pemberian 0,5 jam GFZ dan RST	75
Gambar 3.4.	Spektrum ion produk gemfibrozil dan skema fragmentasi yang diusulkan	77
Gambar 3.5.	Spektrum ion produk asam klofibrat dan skema fragmentasi yang diusulkan.....	78
Gambar 3.6.	Struktur kimia gemfibrozil metabolit utamanya dan standar internal yang digunakan.....	79

Gambar 3.7.	Jenis kromatogram ekstrak-ekstrak plasma. A = plasma blanko; B = plasma yang dikenai <i>spiking</i> dengan 5 µg/ml; C = sampel plasma setelah 3 jam pemberian dosis gemfibrozil oral	80
Gambar 3.8.	Elektroferogram optimal obat-obat fibrat (pH 10, 240V/cm, 25°C).....	82
Gambar 3.9.	Struktur kimia Atorvastatin, Simvastatin dan Lovastatin.....	83
Gambar 3.10.	Spektra serapan order nol (spektra normal) atorvastatin (—) dan ezetimib (---) menggunakan metanol sebagai pelarut.....	84
Gambar 3.11.	Rasio spektra atorvastatin (ATR) pada konsentrasi 6–26 µg/ml yang di- <i>mean center</i> -kan menggunakan ezetimib (EZ) dengan konsentrasi 40 µg/ml sebagai pembagi dan metanol sebagai pelarut.....	87
Gambar 3.12.	Rasio spektra ezetimib (EZ) pada konsentrasi 4–40 µg/ml yang di- <i>mean center</i> -kan menggunakan atorvastatin dengan konsentrasi 16 µg/ml sebagai pembagi dan metanol sebagai pelarut.....	88
Gambar 3.13.	Spektra UV simvastatin dan asam askorbat.	89
Gambar 3.14.	Spektra UV normal dan spektrum UV derivatif kedua simvastatin.	89
Gambar 3.15.	Urutan reaksi pembentukan kompleks feri-kelat.	90
Gambar 3.16.	Spektra eksitasi dan emisi atorvastatin 2 µg/ml pada pH 9 menggunakan bufer fosfat (spektra 1,2), dan pada pH 3,4 menggunakan bufer asetat (spektra 3,4).....	93
Gambar 3.17.	Kromatogram yang diperlebar diperoleh dari analisis tablet yang mengandung atorvastatin (AT), desfluoro-atorvastatin (DFAT), diastereomer-atorvastatin (DSAT), dan senyawa yang belum diketahui I (UNK I) dan yang belum diketahui II (UNK II)	94
Gambar 3.18.	Kromatogram bahan-bahan tambahan nanopartikel (A), nanopartikel (sebelum penyaringan) yang mengandung isoform tokotrienol (TRF) (20 ppm) dan simvastatin (SIM) (20 ppm) (B), dan larutan-larutan standar TRF 20 ppm dan SIM 20 ppm.....	97

Gambar 3.19.	Elektrofrogram larutan tablet yang mengandung 17 µg/ml ezetimib losartan (1), 48 µg/ml atorvastatin (2), dan 20 µg/ml standar internal (IS) (3).....	99
Gambar 4.1.	Struktur kimia obat antituberkulosis.	104
Gambar 4.2.	Reaksi yang terjadi pada titrasi isoniazid (INH) dengan N-bromoftalimida.....	106
Gambar 4.3.	Reaksi kimia yang diusulkan antara INH dengan kalium ferisianida.....	107
Gambar 4.4.	Spektrum serapan reaksi: (a) spektrum serapan $\text{FeCl}_3 + \text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ + isoniazid terhadap reagen blanko, (b) spektrum absorpsi campuran $\text{FeCl}_3 + \text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ + akuades, dan (c) spektrum serapan INH terhadap air.....	108
Gambar 4.5.	Reaksi analisis isoniazid melalui radikal klorpromazin..	109
Gambar 4.6.	Diagram skematik bangunan <i>flow injection analysis</i> . A = larutan pembawa (NaOH 0,05 M); B = larutan pengoksidasi (NBS atau NCS); P = pompa peristaltik; S = larutan sampel; M = cermin; F = sel aliran spiral kaca; D = detektor; I = integrator; C = komputer; W = ke pembuang	110
Gambar 4.7.	Kromatogram (A) yang menunjukkan 1 = rifampisin; 2 = isoniazid; 3 = pirazinamid. (B) kromatogram yang menunjukkan etambutol setelah dikenai derivatisasi dengan ninhidrin. Kondisi KLT lihat di teks.....	112
Gambar 4.8.	Formula derivat yang mungkin dihasilkan dari pengoplingan antara <i>trans</i> -sinamaldehyd dengan isoniazid (INH).....	113
Gambar 4.9.	Struktur kimia 2-fluoren-karboksaldehyd.	114
Gambar 4.10.	Kromatogram representatif derivat 4-FDC-PEIC. (A) pelarut; (B) larutan sampel; (C) puncak-puncak sampel. 1 = pirazinamid; 2 = isoniazid; 3 = rifampisin; dan 4 = etambutol HCl.....	116
Gambar 4.11.	Kromatogram LC-MS yang representatif yang menggambarkan rifampisin dan standar internal (rifamisin) terhadap sampel penjaminan mutu yang dideteksi dengan <i>single ion monitoring</i> . Rifampisin, waktu retensi 1,07 menit; standar internal = 1,66 menit.	117
Gambar 4.12.	Kromatogram (1) pelarut; (2) hidrazin; (3) fenilhidrazin;	

	dan (4) isoniazid sebagai derivat trifluoroasetilaseton. ..	122
Gambar 5.1.	Struktur kimia obat-obat antikanker golongan agen pengalkil.....	129
Gambar 5.2.	Spektra kromofor sebagai hasil reaksi antara 4-(4-nitrobenzil)piridin (NBP) dengan (a) klorambusil; (b) siklofosfamid; (c) ifosfamid; (d) melfalan; dan (e) <i>m</i> -sarkolisin dalam kloroform.....	130
Gambar 5.3.	Reaksi yang diusulkan pada analisis antara obat-obat golongan alkil dengan gugus kloroetil dengan reagen Epstein atau 4-(4-nitrobenzil)piridin.....	131
Gambar 5.4.	Reaksi pembentukan derivat <i>bis</i> (2-feniltioetil) metilamina yang menunjukkan serapan di panjang gelombang maksimal 265 nm	134
Gambar 5.5.	Jenis kromatogram analisis salep yang mengandung mekloreタミン 0,02%. (a) pelarut; (b) standar internal butil ftalat; dan (c) produk hasil derivatisasi benzenetiol-mekloreタミン.....	135
Gambar 5.6.	Struktur kimia CB1954 dan mitomisin.	136
Gambar 5.7.	Kromatogram plasma normal yang di- <i>spiking</i> dengan mitomisin C (mmc)(500 ng/ml) dan CB1954 (1.000 ng/ml) yang diekstraksi dan dianalisis dengan prosedur di atas.....	137
Gambar 5.8.	Kromatogram GC-MS yang menunjukkan puncak-puncak busufan, THT, THT 1-oksida, sulfolan, 3-hidoksi sulfolan, nikotin and 3-metil sulfolan menggunakan <i>mode total ion chromatogram</i> (TIC).....	140
Gambar 5.9.	Gambaran skematik prosedur penyiapan sampel busulfan dalam sampel plasma menggunakan larutan iodium (I ₂) dalam asetonitril sebagai reagen derivatisasi	141
Gambar 5.10.	Struktur kimia obat antikanker golongan antimetabolit..	143
Gambar 5.11.	Reaksi antara urasil (a) atau 5-bromourasil (b) dengan bromin (Br ₂), dilanjutkan dengan fenilhidrazin menghasilkan senyawa hidrazino (d). Senyawa (d) ini juga dapat dibentuk dari asam isobarbiturat (c) dengan fenilhidrazin.	144
Gambar 5.12.	Kromatogram KCKT (A) ekstrak plasma yang tidak diberi dosis obat 5-fluorourasil; perhatikan adanya	

	puncak senyawa endogen urasil pada waktu retensi 5,77 menit; dan (b) ekstrak plasma manusia setelah pemberian 5-FU. Waktu retensi puncak-puncak: urasil = 5,82 menit; 5-fluorourasil = 6,53 menit dan standar internal 5-bromourasil = 6,53 menit.....	145
Gambar 5.13.	Kromatogram KCKT plasma anjing yang telah diberi kapsul UFT (Tegafur 100 mg, urasil 224 mg) setelah 0,75 jam. Puncak-puncak kromatogram I, II, III, dan IV adalah urasil, 5-fluorourasil, 5-bromourasil dan tegafur.	148
Gambar 5.14.	Jalur bioaktivasi capecitabin (CES = carboxylesterase; CDA = cytidine deaminase; dThdPhase, thymidine phosphorylase; DPD = dihydropyrimidine dehydrogenase; DHP = dihydropyrimidinase; BUP =beta-alanine synthase). Senyawa 5'-DFCR = 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-DFUR = 5'-deoxy-5-fluorouracil; 5-FU = 5-fluorouracil; FBAL =alfa-fluoro-beta-alanine; FUH2 = dihydro-5-fluorouracil.....	149
Gambar 5.15.	Struktur kimia doksorubisin dan metabolit aktifnya, doksorubisinol serta standar internal daunorubisin.	154
Gambar 5.16.	Kromatogram sampel plasma yang di- <i>spiking</i> dengan 20 µg/ml 5-fluorourasil (5-FU) (1); 4 µg/ml metilhidroksibenzoat (2); dan 40 µg/ml doksorubisin (DOX) (3).	156
Gambar 5.17.	Kromatogram sampel plasma yang di- <i>spiking</i> dengan 3µg/ml sitarabin (CYT) (1); 45µg/ml benzil alkohol (2); dan 30µg/ml etoposida (ETO) (3).	156
Gambar 5.18.	Struktur kimia taxol (berat molekul 853,9).	157
Gambar 5.19.	Struktur kimia vinkristin.	158
Gambar 5.20.	Jenis kromatogram ion vinkristin (VCR) dan standar internal vinblastin (VBL) yang diperoleh dari sampel blanko (A) dan sampel blanko yang dikenai <i>spiking</i> dengan vinkristin pada konsentrasi 0,25 ng/ml (B).	160
Gambar 6.1.	Struktur kimia obat-obat antimalaria golongan kuinolin.	167
Gambar 6.2.	Spektrum meflokuin jika dilarutkan dalam pelarut HCl 0,1 N	168
Gambar 6.3.	Spektrum meflokuin jika dilarutkan dalam metanol	169
Gambar 6.4.	Diagram skematik sistem FIA dengan detektor	

	kemiluminisensi. a. serum (IV) 2×10^{-3} M (dalam asam sulfat 2 M); b. sampel (alkaloid kina); c. natrium sulfida 8×10^{-3} , v = katup; c' = koil aliran; PMT = tabung pengganda foton; AMP = <i>amplifier</i> ; HV = sumber tegangan tinggi; R = perekam; W = ke pembuang.....	170
Gambar 6.5.	Pemisahan Primakuin (1) pada jarak 72 mm (dari 160 mm eluen), klorokuin (2) pada jarak 85 mm dan bulakuin pada jarak 136 mm dengan KLT	172
Gambar 6.6.	Pemisahan alkaloid kina dengan kondisi sebagaimana di atas. 1 = kinidinon; 2 = kinidin; 3 = sinkonin; 4 = hidrokinidin; 5 = sinkonidin; 6 = kinin; 7 = hidrosinkonidin; 8 = hidrokinin, semua alkaloid berkonsentrasi 100 mg/L	172
Gambar 6.7.	Kromatogram darah yang di- <i>spiking</i> dengan 350 ng kinin (<i>internal standard</i>), 250 ng desetilklorokuin dan 250 ng klorokuin	174
Gambar 6.8.	Struktur kimia artemisinin, artemeter, dihidroartemisinin dan artesunat.....	176
Gambar 6.9.	Spektra UV transisi elektronik artemisinin pada suhu kamar (25°C) dalam NaOH 0,05 N. Artemisinin yang dilarutkan NaOH (17,7 mmol/ml) menunjukkan adanya 2 puncak transisi UV yang jelas; satu di panjang gelombang 218 nm dan yang lainnya di 291 nm, ketika dipindai (<i>scanning</i>) terhadap NaOH 0,05 N sebagai referen. Lebih lanjut, puncak di 218 nm hilang dengan munculnya transisi negatif yang jelas di 223 nm tanpa adanya perubahan di puncak 291 nm. Gambar bagian dalam (<i>inset</i>) menunjukkan spektra artemisinin dalam skala yang diperluas untuk memperjelas. Hal ini menunjukkan bahwa puncak di 218 nm karena DMSO, sementara pita serapan di 250–330 dengan puncak maksimal di 291 nm merujuk pada produk reaksi artemisinin dengan NaOH.	177
Gambar 6.10.	Pengaruh konsentrasi NaOH pada intensitas serapan artemisinin di 291 nm. Konsentrasi relatif artemisinin adalah 17,7 nmol/ml, dan produk reaksi NaOH diukur sebagai perubahan intensitas serapan di 291 nm sebagai fungsi perubahan normalitas NaOH.....	178
Gambar 6.11.	Pengaruh pelarut pada intensitas serapan produk reaksi	

	artemisinin-NaOH. Larutan induk dan larutan baku kerja artemisinin disiapkan secara terpisah dalam DMSO (100%), metanol (100%), etanol (100%) dan etil asetat (100%), dan sejumlah senyawa dengan kuantitas yang sama (100 nmol) dibiarkan bereaksi dengan 1 ml NaOH 0,05 N selama 15 menit dan dikenai analisis secara spektrofotometri. Artemisinin yang dilarutkan dalam etil asetat dan etanol masing-masing menunjukkan hampir 20% dan 85% intensitas serapan lebih rendah dibandingkan dengan DMSO atau etanol	179
Gambar 6.12.	Densitogram sediaan farmasi kapsul yang ada di pasaran yang mengandung artemeter. $R_f = 0,53$	181
Gambar 6.13.	Sistem KCKT-PO-CL untuk determinasi artemisinin. P = pompa; I = injektor; L = lampu merkuri tekanan rendah; RC = koil reaksi; M = pencampur; D = detektor kemiluminisensi; Rec = perekam atau <i>recorder</i>	182
Gambar 6.14.	Kromatogram (kiri) serum manusia dan (kanan) serum manusia yang di- <i>spiking</i> dengan artemisinin pada konsentrasi 11,3 ppm. Kondisi KCKT-PO-CL sebagaimana di atas.....	183
Gambar 6.15.	Reaksi derivatisasi artemisinin menghasilkan derivat senyawa Q260 yang mampu menyerap UV pada panjang gelombang 260 nm.	184
Gambar 6.16.	Profil kromatogram artemisinin yang diderivatisasi dan dideteksi dengan UV pada panjang gelombang 260 nm.	184
Gambar 6.17.	Struktur kimia proguanil dan atovakuon.....	186
Gambar 6.18.	Kromatogram yang diperoleh dengan kondisi optimal dengan fase gerak metanol-asetonitril dan bufer fosfat dengan kekuatan ionik 0,1 (188 : 458 : 354) dengan pH diatur 2,3 dan kecepatan alir 3,0 ml/menit secara isokratik. 1 = 4-kloroanilin; 2 dan 3 adalah isomer senyawa 4-kloroanilin; 4 = proguanil; 5, 6, dan 7 adalah senyawa yang terkait dengan proguanil dan 8 = atovaquon	187
Gambar 6.19.	Struktur kimia pirimetamin dan sulfadoksin.....	188
Gambar 6.20.	Kromatogram (A) plasma blanko; (B) = standar pirimetamin dalam plasma dengan konsentrasi 150 ng/	

	ml dan (C) = sampel plasma setelah 2 hari pemberian oral 25 mg pirimetamin ke sukarelawan dewasa	191
Gambar 6.21.	Struktur kimia lumefantrin.	192
Gambar 6.22.	Kromatogram lumefantrin (3), desbutil lumefantrin (2) dan standar internal meloksikam 500 ng/ml (1).	193
Gambar 7.1.	Struktur kimia obat-obat antivirus herpes.	198
Gambar 7.2.	Kromatogram sampel plasma yang dikenai <i>spiking</i> dengan 5,0 mg/L asiklovir. Kondisi-kondisi kromatografi sebagaimana di teks.....	199
Gambar 7.3.	Jenis kromatogram yang diperoleh dari (A) = ekstrak plasma manusia blanko; (B) = serum plasma manusia blanko yang dikenai <i>spiking</i> dengan 20 ng/ml asiklovir dan standar internal (I.S) vanilin dan (C) = sampel-sampel serum yang diperoleh setelah 3 jam pemberian dosis oral asiklovir 400 mg dari sukarelawan sehat yang mengandung 640 ng/ml asiklovir. Asiklovir muncul di waktu retensi sekitar 3,3 dan standar internal di waktu retensi 5,6	200
Gambar 7.4.	Jenis kromatogram yang menunjukkan A = plasma blanko; B = plasma yang dikenai <i>spiking</i> dengan asiklovir (ACV) dengan konsentrasi 0,063 ppm dan gansiklovir (GCV) dengan konsentrasi 0,065 ppm; serta C = plasma pasien yang diambil setelah 3 hari pemberian Zovirax ^(R) 200 mg 4 kali sehari	201
Gambar 7.5.	Elektroferogram asiklovir dan standar internal dalam 2 sampel yang berbeda. Untuk kondisi elektroforesis lihat teks	204
Gambar 7.6.	Struktur kimia obat-obat antivirus influenza, yang meliputi: zanamivir, ribavirin, amantadin, dan rimantadin.	205
Gambar 7.7.	Kromatogram representatif (A) = plasma blanko; (B) = plasma yang dikenai <i>spiking</i> dengan ribavirin 0,05 ppm (konsentrasi batas kuantifikasi bawah); (C) = plasma yang dikenai <i>spiking</i> dengan ribavirin 10 ppm (konsentrasi batas kuantifikasi atas); dan (D) = sampel plasma dari pasien dengan konsentrasi ribavirin 3,23 ppm.....	208
Gambar 7.8.	Reaksi yang diusulkan selama derivatisasi amantadin	

	(AT), rimantadin (RT) dan memantin (MT) dengan antraquinon-2-sulfonil klorida (ASC).....	209
Gambar 7.9.	Spektrum UV hasil derivatisasi amantadin dengan antraquinon-2-sulfonil klorida (ASC).....	209
Gambar 7.10.	Reaksi derivatisasi AMA, 2-ADA, ADAMA, RIM, dan MEM dengan 4-fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole (NBD-F).(1) AMA; (2) 2-ADA; (3) ADAMA; (4) RIM; dan (5) MEM. 2-ADA = 2-adamantanamine hydrochloride; ADAMA = 1-adamantanmethyamine; AMA, 1-adamantanamine hydrochloride (amantadine); MEM = 3,5-dimethyl-1-adamantanamine hydrochloride (memantine); dan RIM, 1-(1-adamantyl)ethylamine hydrochloride (rimantadine).	211
Gambar 7.11.	Kromatogram bufer fosfat salin dan derivat-derivat AMA, 2-ADA, ADAMA, RIM dan MEM. (A) blanko; (B) kromatogram standar yang mengandung derivat-derivat AMA, 2-ADA, ADAMA, RIM dan MEM (masing-masing dengan konsentrasi 1 µg/ml). Puncak-puncak 1, 2, 3, 4, dan 5 masing-masing menunjukkan derivat AMA, 2-ADA, ADAMA, RIM, dan MEM.....	212
Gambar 7.12.	Struktur kimia lamivudin dan zidovudin.....	213
Gambar 7.13.	Spektra UV lamivudin standar dan larutan lamivudin dari hasil ekstraksi tablet lamivudin dari berbagai <i>batch</i> dengan konsentrasi lamivudin di sekitar 15 ppm.....	214
Gambar 7.14.	Jenis kromatogram yang dihasilkan dari pemisahan lamivudin, zidovudin bersama-sama dengan TMC278. Untuk kondisi kromatografi, lihat tek	215
Gambar 7.15.	Struktur kimia didanosin, zalcitabin, stavudin, dan abakavir.	217
Gambar 7.16.	Kromatogram didanosin yang direkam dengan kondisi kromatografi di atas.....	218
Gambar 7.17.	Kromatogram plasma blanko yang dikenai <i>spiking</i> dengan 2,5 µg/ml abakavir (A), lamivudin (L), dan raltegravir (R) yang dianalisis dengan kondisi sebagaimana di atas	219
Gambar 7.18.	Kromatogram plasma yang dikenai <i>spiking</i> abakavir 500 ng/ml	220
Gambar 7.19.	Struktur kimia Zalcitabin (2R- <i>cis</i>) dan stereoisomer-stereoisomernya.....	221

Gambar 7.20.	Kromatogram representatif yang menunjukkan pemisahan zalcitabin (2R- <i>cis</i>) dan stereoisomer-stereoisomernya 1 = 2S- <i>cis</i> isomer; 2 = zalcitabin; 3 = 2S- <i>trans</i> isomer; 4 = 2R- <i>trans</i> isomer	222
Gambar 7.21.	Spektrum massa penuh ion molekuler stavudin terdeprotonasi ($m/z = 223,1$; struktur molekul stavudin juga diberikan pada gambar di atas) serta ion produk utamanya pada $m/z = 42,01$	223
Gambar 7.22.	Kromatogram KCKT standar kalibrasi pada batas kuantifikasi (I) yang mengandung 4 ng/ml stavudin dan sampel plasma yang mengandung stavudin (II) yang mendekati batas kuantifikasi pada akhir fase eliminasi profil farmakokinetika stavudin	224
Gambar 7.23.	Struktur kimia (A) tenofovir, (B) tenofovir disoproxil, dan (C) 1,N -etheno-tenofovir	225
Gambar 7.24.	Kromatogram (A) plasma manusia blanko dengan standar internal adenofir yang ditambahkan ke dalamnya; (B) sampel pasien yang mengandung 197 ng/ml tenofovir; (C) sampel plasma yang dikenai <i>spiking</i> dengan 1.120 ng/ml tenofovir; dan (D) sampel plasma yang dikenai <i>spiking</i> yang mengandung abakavir 2 $\mu\text{g/ml}$ (*) merupakan puncak-puncak yang terkait dengan abakavir	226
Gambar 7.25.	Kromatogram dengan deteksi UV (260 nm) untuk plasma blanko yang bebas obat (A) dan plasma manusia yang mengandung 56 ng/ml (B). Anak panah menunjukkan waktu retensi standar internal adalah 2,7 menit, sementara waktu retensi tenofovir adalah 4,6 menit	228
Gambar 7.26.	Kromatogram dengan deteksi spektrometer massa (ion pada m/z 288) untuk plasma blanko yang bebas obat (A) dan plasma manusia yang mengandung 51 ng/ml (B). Anak panah menunjukkan waktu retensi standar internal adalah 2,7 menit, sementara waktu retensi tenofovir adalah 4,6 menit	229
Gambar 7.27.	Struktur kimia nevirapin, delavirdin, dan efavirenz.	230
Gambar 7.28.	Kromatogram representatif subjek yang positif nevirapin (NVP) (A) dan yang negatif NVP (B). IS = standar internal.	232
Gambar 7.29.	Kromatogram KCKT sampel plasma setelah 10 menit	

	pemberian delavirdin 0,18 mg secara intravena. 1 = delavirdin; 2 = standar internal	233
Gambar 7.30.	Kromatogram KCKT plasma yang mengandung efavirenz 0,0625 µg/ml dan standar internal.....	234
Gambar 7.31.	Kromatogram plasma manusia blanko yang dikenai <i>spiking</i> dengan standar internal dan nevirapin 73 ng/ml (waktu retensi 7,02 menit).	236
Gambar 7.32.	Struktur kimia obat-obat sakuinavir, ritonavir, indinavir, dan nelfinavir.	237
Gambar 7.33.	Kromatogram nelfinavir mesilat yang diperlakukan dengan asam klorida 1 M, direfluks selama 35 menit pada suhu 70°C untuk melihat degradasinya. Puncak 1 (Rf = 0,26) dan puncak 2 (Rf = 0,35) adalah produk degradasi dan puncak 3 = nelfinavir mesilat dengan Rf = 0,45.....	239
Gambar 7.34.	Jenis kromatogram sakuinavir yang diperoleh dari otak mencit. (A) = sampel blanko; (B) = sampel yang diperoleh dari mencit setelah 1 jam pemberian sakuinavir 5 mg/kg berat badan.....	240
Gambar 7.35.	Kromatogram sampel plasma manusia yang mengandung ritonavir pada konsentrasi 470 ng/ml.....	241
Gambar 7.36.	Kromatogram ritonavir, standar internal dan metabolit-metabolit ritonavir (M1, M2, dan M11) dengan sistem KCKT di atas.....	243
Gambar 7.37.	Struktur kimia ritonavir dan metabolit-metabolitnya.....	244

BAB I

ANALISIS OBAT BATUK

A. PENDAHULUAN

Batuk merupakan mekanisme pertahanan tubuh di saluran pernapasan dan merupakan gejala suatu penyakit atau reaksi tubuh terhadap iritasi di tenggorokan karena adanya lendir, makanan, debu, asap, dan sebagainya (Wijoyo, 2009). Batuk dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu batuk akut dan batuk kronis, keduanya dikelompokkan berdasarkan waktu. Batuk akut adalah batuk yang berlangsung kurang dari 14 hari, serta dalam 1 episode. Bila batuk sudah lebih dari 14 hari atau terjadi dalam 3 episode selama 3 bulan berturut-turut, maka disebut dengan batuk kronis atau batuk kronis berulang (Dicpinigaitis, 2009).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat batuk dapat dikelompokkan ke dalam 3 kelompok besar, yaitu: (1) ekspektoran, yang mekanisme kerjanya ada dua. *Pertama*, bereaksi secara langsung dengan merangsang sekresi *mucus* sehingga *sputum* lebih encer dan mudah dikeluarkan. *Kedua*, adalah dengan bereaksi secara tidak langsung dengan cara mengiritasi saluran gastrointestinal yang berimbas ke sistem pernapasan sehingga meningkatkan sekresi *mucus*. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah guaifenesin; (2) mukolitik, sesuai dengan namanya, mukolitik adalah obat batuk berdahak yang bekerja dengan cara membuat hancur formasi dahak sehingga dahak tidak lagi memiliki sifat-sifat alaminya. Mukolitik bekerja dengan cara menghancurkan benang-benang mukoprotein dan mukopolisakarida pada dahak. Yang termasuk ke dalam golongan obat ini adalah bromhexin, ambroxol, asetilsistein; dan (3) antitusif, bekerja dengan mengurangi sensitivitas pusat batuk di otak terhadap stimulus yang datang. Biasanya digunakan pada penderita yang batuknya sangat mengganggu sehingga tidak bisa beristirahat.

Agan-agen yang disetujui sebagai obat antibatuk adalah sebagaimana dalam Dicpinigaitis (2009) meliputi: (1) obat yang beraksi secara terpusat yang meliputi opioid narkotika (kodein, hidroodon, dan morfin), sementara